



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Abordagem a Carcinomas Orofaríngeos relacionados com o HPV

Maria Inês Cartaxo Correia do Seixo

MAIO'2019

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Abordagem a Carcinomas Orofaríngeos relacionados com o HPV

Maria Inês Cartaxo Correia do Seixo

Orientado por:

Dr. Marco António Alveirinho Cabrita Simão

MAIO'2019

Resumo

Historicamente, o carcinoma orofaríngeo tem sido associado ao tabagismo e ao consumo excessivo de álcool, no entanto, durante as últimas décadas ocorreu uma mudança de paradigma. Apesar da diminuição destes fatores de risco, a incidência de carcinomas orofaríngeos aumentou, tendo-se comprovado o papel do HPV como importante fator etiológico. Tumores associados a este vírus têm um perfil biológico e clínico diferenciado, associado a um prognóstico significativamente melhor e, por esta razão, devem ser abordados como uma entidade distinta, em contraste com os não associados ao HPV.

Em 2017, a AJCC publicou a 8ª edição do manual de estadiamento do cancro, onde é publicada oficialmente a diferenciação entre carcinomas orofaríngeos p16-positivos (relacionados com o HPV) e p16-negativos. Porém, a abordagem terapêutica permanece igual à utilizada para carcinomas HPV-negativos.

Apesar do melhor prognóstico, a morbidade associada à terapêutica atualmente utilizada é uma preocupação na qualidade de vida destes doentes. Assim, vários estudos encontram-se em curso com o objetivo de provar que é seguro fazer desintensificação da terapêutica. Por fim, deve ser reforçada a importância de fazer um seguimento personalizado do doente e da utilização de medidas preventivas, como a vacina profilática, no combate a esta infeção.

Abstract

Historically, oropharyngeal carcinoma has been associated with smoking and excessive alcohol consumption, nevertheless, during the last decades a paradigm shift has occurred. Despite the decrease in these risk factors, the incidence of oropharyngeal carcinomas increased, and the role of HPV as an important etiological factor was proven. Tumors associated with this virus have a distinct biological and clinical profile, associated with a significantly better prognosis and, for this reason, should be considered as a distinct entity, in contrast to those not associated with HPV.

In 2017, the AJCC published the 8th edition of the Cancer Staging Manual, where it was officially published the differentiation between p16-positive (related to HPV) and p16-negative oropharyngeal carcinomas. Despite, the therapeutic approach remains the same as that used for HPV-negative carcinomas.

Although the better prognosis, the morbidity associated with the currently used therapy is a concern in the quality of life of these patients. Thus, several studies are ongoing with the aim of proving that it is safe to de-escalate the therapy. as it is equally important to make a personalized follow-up of the patient. Finally, the importance of making a personalized follow-up of the patient and the use of preventive measures, such as the prophylactic vaccine, in the fight against this infection should be reinforced.

Key words: Human Papillomavirus; HPV; Oropharyngeal cancer; De-escalate treatment;
Palavras chave: Virus do Papiloma Humano; VPH; Carcinoma orofaríngeo;
Desintensificação terapêutica;

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FMUL.

Lista de abreviaturas

Sigla/Acrônimo	Designação
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CLR	Controlo loco-regional
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
ECE	Extensão extracapsular
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Recetor do fator de crescimento epidérmico
EUA	Estados Unidos da América
Gy	Gray
HPV	Human Papillomavirus
ICON-S	International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging
IHC	immunohistochemistry
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
ISH	In situ hybridization
MACH-NC	Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
PCR	Polymerase chain reaction
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
PNV	Plano Nacional de Vacinação
pRb	Proteína retinoblastoma
QRT	Quimioradioterapia
QT	Quimioterapia
RCC	Resposta clínica completa
RM	Ressonância Magnética
RT	Radioterapia
SG	Sobrevivência global
SLP	Sobrevida livre de progressão
TC	Tomografia computadorizada
TLM	Transoral laser microsurgery
TMN	TNM Classification of Malignant Tumors
TORS	Transoral robotic surgery
5-FU	5-fluorouracil

Índice

Introdução	7
Epidemiologia, fatores de risco e apresentação clinicopatológica	8
Abordagem ao doente	10
Diagnóstico e estadiamento	11
Tratamento	12
Abordagem cirúrgica	13
Abordagem não-cirúrgica.....	14
Abordagem da doença ganglionar cervical.....	15
Ensaio de desintensificação.....	16
Futuras Abordagens Terapêuticas	18
Prognóstico	19
Seguimento.....	20
Prevenção.....	21
Conclusão.....	22
Agradecimentos.....	23
Bibliografia	24

Introdução

O HPV é um vírus muito comum, afetando uma em cada quatro pessoas (quase 80 milhões) nos EUA, sendo a infecção por este vírus apontada como a doença sexualmente transmissível mais comum neste país. No entanto, apenas os subtipos de alto risco são oncogênicos, responsáveis por 3% de todos os cânceros em mulheres e 2% em homens.¹

Esta infecção tem sido associada a verrugas genitais e cutâneas benignas, papilomatose respiratória, papiloma nasal/oral e a neoplasias ano-genitais, abrangendo o carcinoma cervical, vulvar, vaginal, peniano e anal.² Mais recentemente, tem sido dada especial atenção à associação entre o HPV e o cancro da cabeça e pescoço, particularmente ao carcinoma pavimento-celular da orofaringe³⁻⁵, responsável pela grande maioria dos tumores da orofaringe, sendo este o tipo histológico abordado durante esta exposição.

Nas últimas três décadas, a incidência mundial do carcinoma da orofaringe aumentou significativamente, tendo sido contabilizados 92.887 novos casos e 51.005 mortes em 2018 a nível mundial, segundo a OMS.⁶ Este aumento tornou-se mais evidente em doentes que não apresentavam fatores de risco tradicionalmente associados aos carcinomas de cabeça e pescoço, nomeadamente o tabagismo e o consumo de álcool, o que sugeriu a presença de um diferente fator etiológico. Estudos posteriores identificaram o HPV como possível agente etiológico desta patologia, sendo atualmente responsável por mais de 70% dos casos documentados de carcinomas da orofaringe.⁷ Fakhry et al.⁸ formularam em 2008 o conceito de que estes tumores têm um perfil biológico e clínico diferenciado, associado a um prognóstico significativamente melhor, pelo que devem ser abordados como uma entidade distinta.

Nesta revisão é proposto sintetizar a informação mais recente sobre o carcinoma pavimento-celular da orofaringe associado ao HPV, abordando aspetos clínicos a ter em consideração na abordagem ao doente. Serão ainda mencionadas as terapêuticas usadas atualmente e as alternativas que poderão estar disponíveis num futuro próximo, que visam a desintensificação terapêutica e consequente diminuição da mortalidade associada. Por fim, é realçada a importância da prevenção da doença, seguimento dos doentes e prognóstico associado.

Epidemiologia, fatores de risco e apresentação clinicopatológica

Dados apresentados pela OMS, apontam para uma incidência de 92.887 novos casos de cancro orofaríngeo (74.472 em homens e 18.415 em mulheres) e 51.005 mortes (42.116 em homens e 8.889 em mulheres) em 2018 a nível mundial,⁶ sendo mais de 70% destes casos atribuídos à infeção persistente pelo HPV.⁹ A prevalência do HPV nos câncros de cabeça e pescoço é maior na América do Norte e no Norte da Europa.⁴

No final dos anos 80, dados epidemiológicos demonstraram uma diminuição na incidência de carcinomas da laringe, hipofaringe e cavidade oral. Este decréscimo foi associado à diminuição do tabagismo.¹⁰ No entanto, a incidência do carcinoma da orofaringe não acompanhou esta diminuição. Vários estudos começaram a documentar mudanças de padrões, revelando um aumento predominante destes tumores na base da língua e na região amigdalina, particularmente em indivíduos mais jovens, que posteriormente foram associados a características de doença HPV-positiva.¹¹

A principal via de transmissão do HPV ocorre por contato sexual e em particular o contato oral-genital assume um papel importante na infeção oral/orofaríngea pelo HPV. As infeções por HPV de alto risco são assintomáticas e a grande maioria das pessoas expostas eliminará a infeção e nunca desenvolverá cancro. Para aqueles que iram desenvolver a doença, o tempo entre a exposição ao HPV e a progressão para carcinogénese, ou seja o tempo de latência, é estimado entre uma a três décadas.³

De acordo com a *National Health and Nutritional Examination Survey 2011-2014*, a prevalência de qualquer infeção oral por HPV na população adulta (18-69 anos) nos Estados Unidos é de 7,3%, apresentando os subtipos de HPV de alto risco uma prevalência de 4%. As taxas de infeção são mais altas em homens (6,0% vs. 1,1%).¹² Ainda assim, o risco de desenvolvimento de carcinoma da orofaringe entre os indivíduos com infeções oncogénicas orais por HPV é baixo, cerca de 37 em cada 10.000 indivíduos.¹³

As taxas de infeção superiores em homens refletem-se numa prevalência de carcinomas da orofaringe cinco vezes superior à das mulheres. Ademais, segundo a base de dados ICON-S, os doentes HPV-positivos são significativamente mais jovens, com uma idade mediana de diagnóstico de 57 anos (cinco anos mais cedo do que na doença HPV-negativa).¹⁴

A orofaringe inclui a base da língua, amígdalas, palato mole e parede posterior da faringe e os carcinomas HPV-positivos encontram-se particularmente na base da língua

e amígdalas. Acredita-se que a orofaringe seja um local mais suscetível à infecção por HPV pelo facto desta conter invaginações profundas da superfície da mucosa que facilitam o acesso viral à camada basal do epitélio.¹⁵

Outros fatores de risco relatados incluem sexo vaginal, sexo anal, história de infecção por HPV genital, idade de início sexual menor ou igual a 18 anos de idade, uso de canábis e infecção por HIV.¹⁶

A apresentação sintomática inicial dos carcinomas da orofaringe relaciona-se com o local primário da doença e pode incluir disfagia, odinofagia, otalgia reflexa e, em casos mais graves, trismo. Doentes com carcinoma da orofaringe HPV-positivos podem ter qualquer um destes sintomas, apesar de frequentemente apresentarem como queixa principal, e por vezes única, uma ou mais massas cervicais assintomáticas ou um inchaço anormal do pescoço.¹⁷ Khalid et al¹⁸ relataram estas diferenças num estudo, onde os doentes HPV-positivos apresentaram como principal sintoma uma massa cervical (56,1% vs. 22,2%), enquanto os doentes HPV-negativos apresentaram inicialmente dor de garganta (11,1% vs. 29,6%) e rouquidão (0,6% vs. 7,4%).

Ao diagnóstico, e comparando com os tumores HPV-negativos, os tumores associados ao HPV apresentam-se mais frequentemente no estágio inicial (T1 ou T2) – (64% vs. 44%), manifestando, no entanto, um risco aumentado de envolvimento ganglionar mais extenso (N2/N3) – (79% vs. 64%)¹⁴.

Adicionalmente, Huang et al demonstraram que doentes com carcinoma da orofaringe HPV-positivos eram significativamente menos propensos a ter um segundo tumor primário (11% vs. 20%) em comparação com doentes com tumores de cabeça e pescoço HPV-negativos¹⁹.

Abordagem ao doente

A avaliação inaugural do tumor primário é iniciada por uma história clínica completa, onde se deve ter em consideração todas as características epidemiológicas referidas anteriormente, não esquecendo de documentar o histórico de tabagismo, se aplicável, realizando aconselhamento para cessação. Deve-se ainda fazer um rastreio de doença depressiva. Posteriormente, o exame objetivo deve ser primoroso e resultar da combinação de inspeção, palpação, exame indireto de espelho ou laringoscopia flexível direta.¹⁷

Após a abordagem inicial deve ser realizada biópsia do local primário ou PAAF do pescoço e, posteriormente, a realização do teste de *status* do HPV, habitualmente por imunohistoquímica, através da expressão da p16. É ainda necessária a realização de TC e/ou RM da cabeça e pescoço com contraste para correto diagnóstico e estadiamento.

Quando clinicamente indicado, devem ser realizados os estudos pré-anestésicos e considerar PET-scan, por exemplo, na presença de tumores primários ocultos de forma a ajudar a direcionar biópsias intraoperatórias. Em doentes com adenopatia cervical p16-positiva pode ser necessário um exame endoscópico com analgesia para confirmação por biópsia do local primário do tumor. A TC do tórax é recomendada na doença ganglionar avançada para rastreio de metástases à distância e para exclusão de cancro do pulmão em doentes fumadores. Ademais, são importantes e valorizáveis na abordagem inicial as avaliações dentária, nutricional, da deglutição, da fala e ainda auditiva, com realização de audiogramas.²⁰

Diagnóstico e estadiamento

O carcinoma orofaríngeo relacionado com HPV tem sido aceite por vários autores como uma patologia distinta dos carcinomas HPV-negativos, com importantes diferenças em termos de características clínicas e patológicas e consequentemente com prognósticos diferentes. Assim, surgiu a necessidade de classificá-los de diferente forma. Em 2017, na 8ª edição do sistema de estadiamento TNM da AJCC, foi apresentada pela primeira vez uma classificação onde os tumores associados ao HPV são abordados de forma distinta.²¹

Vários estudos compararam grupos de indivíduos com doença HPV-negativa e HPV-positiva. Como expectável, no primeiro grupo de doentes, o prognóstico piorou com o aumento do estágio da doença, onde as taxas de SG a 5 anos para estádios I, II, III, IVA e IVB foram 76%, 68%, 53%, 45% e 34%, respetivamente. Por outro lado, no grupo de doentes com doença HPV-positiva, não se verificaram diferenças significativas nas taxas de SG a 5 anos: 88%, 82%, 84% e 81%, para os estádios I, II, III e IVA, respetivamente, apresentando apenas uma diminuição mais marcada no estágio IVB – 60%.¹⁴ Estes resultados apoiaram a necessidade de um novo sistema de estadiamento destes tumores.

O mais recente sistema TNM usa a expressão da proteína p16, principalmente verificada através de imunohistoquímica, como marcador de doença positiva para o HPV, caracterizado por ser um bom marcador prognóstico. A proteína p16 funciona como oncosupressora, prevenindo a fosforilação da pRb e encontrando-se subexpressa em carcinomas HPV-positivos. Esta técnica pode, no entanto, ter resultados falso-positivos (~10%) e falso-negativos (~7%). A ISH ou a PCR são os *goldstandard* de deteção da infeção e podem ser usadas para confirmar o *status*-HPV quando o cenário clínico é discordante com os resultados.²²

A 8ª edição trouxe várias mudanças, nomeadamente no parâmetro correspondente à extensão do tumor (T), onde os estádios anteriores T4a e T4b, com *outcomes* semelhantes, foram consolidados em apenas um – T4. Relativamente ao envolvimento ganglionar (N), conclui-se que os *outcomes* de 5 anos entre N0-N2b foram igualmente semelhantes, tendo sido combinados na categoria N1. Adicionalmente, N2c e N3 são agora considerados N2 e N3, respetivamente. As classificações do estágio geral para qualquer tumor sem metástases distantes situam-se entre I e III, reservando o estadiamento IV para casos de doença metastizada (M1). Por fim, um novo método de estadiamento nodular patológico é utilizado para os doentes tratados com cirurgia, onde é considerado o número de nódulos linfáticos patológicos positivos detetados.

Tratamento

Para um correto planeamento do tratamento é necessária uma abordagem multidisciplinar, constituída por uma equipa que deve incluir cirurgiões, oncologistas, psiquiatras, radioterapeutas, dentistas, especialistas da fala/deglutição, nutricionistas e terapeutas de reabilitação. Adicionalmente, casos complexos de cancro de cabeça e pescoço devem ser tratados em centros de referência sempre que possível.²³

Atualmente, os ensaios clínicos estratificam o *status* do HPV e focam-se essencialmente na diminuição da toxicidade no tratamento destes doentes. Apesar de estarmos numa fase de mudança de paradigma, e embora o estadiamento dos carcinomas da orofaringe associados ao HPV tenha evoluído, atualmente a abordagem terapêutica ainda é a mesma do que para aqueles com doença HPV-negativa.

A prática clínica habitual compreende uma abordagem multimodal que pode incluir cirurgia, RT e terapia sistémica e irá depender da apresentação inicial e estadiamento tumoral.

No planeamento inicial do tratamento, os doentes são diferenciados em dois grandes grupos: tumores em estádios iniciais (T1-2, N0 ou N1 com único gânglio linfático ≤ 3 cm – na doença p16-positiva; T1-2, N0-1 – na doença p16-negativa) e tumores em estádios tardios (T3-4, único gânglio linfático ≤ 3 cm ou qualquer T com N2-3, gânglio linfático único > 3 cm, ou com 2 ou mais gânglios linfáticos ipsilaterais ≤ 6 cm – na doença p16-positiva; T3-4a, N0-1 ou qualquer T, N2-3 – na doença p16-negativa).

Para os estádios iniciais, é geralmente escolhida uma abordagem de modalidade única, incluindo:

- 1) Cirurgia primária por ressecção transoral ou ressecção aberta, com ou sem esvaziamento cervical;
- 2) RT definitiva.

É apoiada ainda uma terceira opção de RT e terapia sistémica para doença N1, embora como recomendação 2B. Em doentes com carcinomas p16-positivos, a recomendação é mais restrita, estando indicada apenas a partir de T2 com envolvimento de um único nódulo linfático ≤ 3 cm, devido ao facto de existir menos evidência em estudos e estes serem baseados em análises com menos doentes, comparativamente aos p16-doença negativa.

Para doença em estágio avançado, para além da possibilidade de admissão em ensaios clínicos, são recomendadas 3 opções:

- 1) Terapia sistémica/RT concomitante,
- 2) Ressecção primária transoral ou aberta com terapia adjuvante apropriada – terapia sistémica/RT ou RT – e tratamento do pescoço,
- 3) Quimioterapia de indução (categoria 3) seguida por RT ou terapia sistémica/RT.

Devem ser detetados os indivíduos de risco com características adversas encontradas após abordagem inicial, nomeadamente extensão extranodal, margens positivas, pT3 ou pT4 primário, um gânglio linfático positivo >3cm ou múltiplos gânglios linfáticos positivos, doença ganglionar nos níveis IV ou V, invasão perineural, vascular ou linfática. Quando presentes, devem ser abordadas com re-ressecção, se possível, RT ou terapia sistémica/RT.²⁰

Abordagem cirúrgica

Técnicas minimamente invasivas, como a TLM e a TORS, tornaram a ressecção do carcinoma da orofaringe em estágio inicial viável e bem tolerada, permitindo obter resultados semelhantes à RT definitiva, com diminuição da morbilidade associada às abordagens tradicionais. Embora melhor documentadas na abordagem em estádios iniciais, são cada vez mais utilizadas em estádios avançados, com bons resultados. Baliga et al demonstraram que os doentes tratados com TORS têm uma SG e CLR similar aos doentes tratados com RT definitiva, com diminuição da necessidade de receber QT e RT adjuvantes.²⁴ A TLM, em comparação com a cirurgia aberta convencional, minimiza o risco de fístula, falha do retalho, abscesso ou osteorradionecrose e está associado a um menor tempo de internamento. No entanto, é possível a ocorrência de hemorragia pós-operatória em 5 a 10% dos casos.²⁵

Quando o tamanho tumoral é precoce e o estadiamento ganglionar avançado, muitos doentes necessitam de QRT adjuvante, questionando se as abordagens transorais acrescentam benefício. Em tumores com significativo envolvimento ósseo é recomendada a ressecção composta (mandibulectomia), uma vez que a invasão mandibular é difícil de abordar não cirurgicamente pelo risco de osteorradionecrose, devido às altas doses de radiação para a mandíbula.²⁶

Ensaio clínico e opiniões de especialistas fornecem algumas evidências de que a cirurgia também pode ser usada para auxiliar na redução da dose total de radiação e do volume de tratamento e, assim, minimizar as complicações a longo prazo em doentes com tumores primários menores.²⁷

Abordagem não-cirúrgica

| Radioterapia

Utilizada como terapêutica definitiva, concomitante ou adjuvante. Varia a intensidade em cada uma das categorias, caso o tumor seja de alto ou baixo risco. Recomenda-se IMRT ou RT conformacional em 3D para cânceros da orofaringe, com o objetivo de minimizar a dose nas estruturas afetadas. O uso da terapia de prótons é uma área de investigação ativa. A terapia de prótons pode ser considerada quando restrições normais de tecido não podem ser atendidas por terapia baseada em fótons.²⁰

| Quimioradioterapia

A combinação de QT e RT é considerada uma técnica funcional de preservação de órgãos. A cisplatina em alta dose (100mg/m², 3 doses separadas por 21 dias) é o esquema de quimioterapia mais estudado para uso em combinação com RT fracionada e continua a ser o *goldstandard* para o tratamento do carcinoma locorregional avançado orofaríngeo. Vários esquemas terapêuticos têm sido utilizados, incluindo a cisplatina semanal, assim como a incorporação de um taxano rediosensibilizador.²²

Os dados mais significativos que apoiam estas abordagens provêm da meta análise MACH-NC.^{28,29} Nesta análise confirmou-se que os regimes que incluíam QT e RT diminuíram significativamente o risco de morte em comparação com RT isolada, traduzido numa melhoria absoluta de 8,1% na SG a 5 anos quando concomitantemente administradas.²⁹ A maioria dos estudos incluídos na MACH-NC ocorreram antes da mudança biológica do carcinoma de orofaringe, não sendo claro se os resultados se podem extrapolar aos carcinomas HPV-positivos, pelo que o tratamento permanece idêntico.

Outros agentes têm sido estudados como alternativa à quimioterapia ou em associação com esta para tratar o carcinoma orofaríngeo locorregional avançado, nomeadamente os inibidores do EGFR, como o cetuximab. Este método mostrou taxas de SG, LRC e SLP aos 3 anos favoráveis comparativamente à RT isolada, independentemente do status do HPV.³⁰ No entanto, num estudo randomizado em doentes HPV-positivos, cetuximab mais RT não demonstraram benefício na SG em relação à observada com cisplatina mais RT, adicionalmente mostrou prejuízo significativo em termos de controlo tumoral.³¹

| Quimioterapia de indução

Proposta como opção terapêutica em carcinomas com estádios avançados, seguida de RT ou QRT. Vários membros do painel da NCCN não concordaram com a utilização da quimioterapia de indução e, por este motivo, é considerada recomendação de categoria 3. Uma das preocupações assenta na toxicidade residual que pode complicar a terapêutica subsequente com RT definitiva ou QRT.²⁰

A MACH-NC demonstrou impacto mínimo da quimioterapia de indução na sobrevivência quando comparada à terapia locorregional isolada. Analogamente, não há indicação de que a quimioterapia de indução forneça benefícios na sobrevivência quando comparada à QRT, apesar de alguns estudos demonstrarem que esta alternativa pode ser uma mais valia para doentes que não tolerem QRT, como idosos e doentes com várias comorbilidades.

Para além da preocupação com a diminuição da morbilidade a longo prazo associada à QRT, um importante papel que tem sido documentado na QT de indução, de especial interesse, é o impacto positivo no risco de disseminação metastática à distância.²²

Um regime de quimioterapia tripla mais eficaz foi identificado para a quimioterapia de indução em comparação com o tradicional cisplatina/5-FU. Três ensaios de fase III compararam a cisplatina mais 5-FU com ou sem a adição de um taxano (docetaxel ou paclitaxel) seguido do mesmo tratamento locorregional. Os resultados mostraram valores significativamente melhores (taxa de resposta e SG) para os doentes no grupo de indução de terapêutica tripla em comparação com aqueles que receberam terapêutica dupla.³²

Abordagem da doença ganglionar cervical

Pelo risco de envolvimento ganglionar oculto, deve ser considerado o tratamento eletivo do pescoço, por esvaziamento ganglionar ou RT. A escolha do tratamento depende da extensão da doença, da modalidade de tratamento utilizada inicialmente e da resposta à terapêutica.

Por norma, em tumores primários das amígdalas bem lateralizados, opta-se pelo esvaziamento cervical seletivo dos níveis II-IV se cirurgia primária inicial, ou RT ipsilateral se RT definitiva inicial. Os tumores da base da língua, do palato mole ou da parede posterior da faringe necessitam de manipulação cervical bilateral, por serem consideradas estruturas medianas, podendo ter drenagem linfática bilateral.²⁵

Em estádios avançados, após cirurgia primária, deve-se ter em consideração a extensão do envolvimento ganglionar regional. No caso de nódulos cervicais clinicamente negativos (N0), o esvaziamento cervical seletivo profilático, incluindo os níveis dos gânglios linfáticos I-IV, é utilizado para doentes com tumores T3 e T4. O tratamento ipsilateral é suficiente na maioria dos casos, com exceção de lesões na linha média. Quando existe doença clínica ganglionar precoce (N1) opta-se por esvaziamento cervical seletivo, incluindo os níveis I-IV. Num cenário de doença ganglionar avançada (N2 e N3), opta-se pelo esvaziamento cervical radical modificado. Em contraste, se a opção inicialmente escolhida foi a QRT definitiva, para doentes com regressão completa documentada clínica e imagiológicamente (TC, RM ou PET), a observação é geralmente indicada. Na ausência de resposta adequada, a cirurgia de resgate está indicada.²⁶

Ensaio de desintensificação

A toxicidade da terapia do cancro é classificada como aguda (geralmente temporária) ou tardia (frequentemente permanente), consoante ocorra durante/logo após a conclusão do tratamento ou caso ocorra meses a anos após a sua conclusão, respetivamente. Os tumores do trato aerodigestivo superior estão próximos de órgãos vitais para a qualidade de vida do doente, nomeadamente a língua, laringe e mandíbula, e quando afetados pela toxicidade terapêutica podem prejudicar a capacidade de respirar, comunicar e manter uma ingestão oral adequada. Todas estas funções são comprometidas por problemas na deglutição, por disfagia, odinofagia, disgeusia, trismo, xerostomia e mucosite, além de complicações dentárias e nas glândulas salivares³³⁻³⁵. Os doentes podem ainda experimentar toxicidade cutânea pela radiação e terapia direcionada (cetuximab). Neurotoxicidade, nefrotoxicidade e ototoxicidade, embora mais raros, são também problemas preocupantes causados por agentes sistémicos comumente usados (cisplatina). Hipotireoidismo, lesão da artéria carótida e acidente vascular cerebral também se encontram na lista de potenciais problemas. Não devem ainda ser esquecidas as complicações psicológicas, como a ansiedade e depressão desencadeadas por todo o quadro envolvente^{36,37}.

Os ensaios de desintensificação têm sido uma grande aposta para diminuir a toxicidade e consequente morbilidade associada à terapêutica. Os carcinomas orofaríngeos HPV-positivos surgem em indivíduos mais jovens, com bom prognóstico e com maiores taxas de sobrevivência que, consequentemente, terão de lidar com as

manifestações tóxicas da terapêutica atualmente implementada e com a morbilidade que esta acarreta.³⁸

Estudos clínicos em curso estão a analisar o papel da desintensificação terapêutica considerando diferentes variáveis, nomeadamente: número e sequência de alternativas usadas, dosagem, horário e o uso de terapias sistémicas. Mais concretamente, estes estudos procuram respostas para quatro diferentes propostas: substituição da cisplatina por cetuximab, desintensificação da QRT, QT de indução seguida de baixa dose de RT e cirurgia minimamente invasiva.³⁸ De seguida são apresentados alguns exemplos:

- RTOG1016, NCT01302834, fase III:³⁹ os doentes foram randomizados para tratamento com RT de intensidade moderada associada a cetuximab ou cisplatina. A RT mais cetuximab demonstrou SG e SLP inferior à RT mais cisplatina. Funestamente, a eficácia do cetuximab tem sido questionada pelo facto dos carcinomas HPV-positivos expressarem menos frequentemente EGFR.

- TROG12.01/ACTRN1261300-0279729, NCT01855451, fase III: estudo randomizado a comparar cetuximab semanal com RT *versus* cisplatina semanal de baixa dose com RT. Ainda sem resultados publicados.

- NRG-HN002, NCT02254278, fase II: doentes com carcinoma associado ao HPV em estágio locorregionalmente avançado (III ou IV) aleatoriamente alocados para tratamento utilizando RT isolada (total de 60Gy em 5 semanas) *versus* RT (total de 60Gy em 6 semanas) com cisplatina (40mg/m²) concomitantemente.³⁸ Ainda sem resultados publicados.

- ECOG 1308, NCT01084083, fase II⁴⁰: estudo multicêntrico desenvolvido por grupo cooperativo, no qual 80 doentes com carcinoma orofaringe HPV-positivo estágio III/IVA, receberam terapêutica de indução com 3 ciclos de paclitaxel (90mg/m², dias 1,8 e15), cisplatina (75mg/m², dia1) e cetuximab (dose ataque 400mg/m², dose semanal 250mg/m²). Doentes que obtiveram uma resposta clínica completa (RCC) à QT de indução, receberam RT em dose inferior à *standard* (54Gy/27frações), enquanto doentes com uma resposta clínica parcial ou doença estável, receberam RT de dose *standard* (69,3Gy/33frações). Ambos os grupos receberam cetuximab semanal concomitantemente. Um total de 56 doentes (70%) tiveram RCC, e 51 destes procederam a 54Gy de radiação. Para estes, a SLP e a SG a 2 anos foi de 80% e 94%, respetivamente. A redução da dose de radiação resultou numa melhora significativa da deglutição e do estado nutricional.

• ECOG 3311, NCT01898494, fase II: doentes submetidos a TORS do carcinoma da orofaringe e posteriormente a terapêutica adjuvante. Os doentes foram distribuídos em um dos quatro braços de tratamento com base no seu grau de risco. Na doença de alto risco (margens positivas, ECE⁺>1mm ou ≤5gânglios positivos) foi administrado IMRT (66Gy/33frações) com cisplatina semanal (40mg/m²). Na doença de risco intermédio (<1mm de ECE, 2–4 gânglios positivos, invasão perineural/linfovascular) optou-se por baixa dose (50Gy/25frações) ou dose *standard* de RT (60Gy/30frações). Por fim, o grupo de baixo risco (T1-2N0-1 com margens negativas) não recebeu tratamento subsequente. Além de avaliar a taxa de SLP, será determinada a eficácia cirúrgica e as taxas de complicações, como sangramento.³⁸

Futuras Abordagens Terapêuticas

A imunoterapia é uma terapia biológica que modula o sistema imunológico do hospedeiro para combater o cancro. Estratégias potenciais de imunoterapia para carcinomas HPV-positivos incluem: vacina terapêutica contra oncogenes virais (E6 ou E7), transplantação de células T para aumentar a sua resposta e imunoterapia baseada em anticorpos monoclonais contra antígenos de superfície de células tumorais. O CTLA-4 e o PD-L1 são dois recetores de ponto de verificação imune, ativamente direccionados para o bloqueio terapêutico. O bloqueio do primeiro permite a ativação e proliferação de mais clones de células T, enquanto o bloqueio da via PD-L1 restaura a atividade das células T antitumorais que se tornaram quiescentes.⁴¹ Este ligando encontra-se mais frequentemente expresso em carcinomas HPV-positivos. A imunoterapia com anti-PDL-1 mostrou resultados promissores na doença recidiva ou metastática, sendo incerto se é útil como tratamento de primeira linha em doença não metastática.⁴²

Estudos pré-clínicos sugerem que RT/QRT poderiam induzir a modulação imunogénica nas células tumorais sobreviventes, tornando-as mais sensíveis à morte imunomediada. Ensaio clínico combinando imunoterapia com QRT em tumores HPV-positivos T4 ou N3 não metastática (M0) encontram-se em curso.⁴¹

Prognóstico

Vários estudos demonstraram que os carcinomas orofaríngeos relacionados com o HPV têm melhor prognóstico do que os não associados a este vírus. A melhoria na SG para o carcinoma da orofaringe tem sido atribuída a esta mudança epidemiológica⁸. Algumas das justificações prendem-se no facto destes doentes terem menos fatores de risco associados, responderem melhor à terapêutica (pelas diferentes características biológicas) e tolerarem-na melhor (possivelmente por serem tendencialmente mais novos e com menos comorbilidades).

Utilizando o estadiamento da 8ª edição da AJCC, as taxas de SG a 5 anos para doentes com doença locorregional avançada e envolvimento ganglionar cervical ipsilaterais excedem 80%, decrescendo para 60% nos casos de envolvimento ganglionar bilateral ou contralateral.²²

Naghavi et al, realizaram uma revisão sobre vários artigos publicados que demonstram melhoria significativa da SG nos carcinomas HPV-positivos vs. HPV-negativos, na qual se incluem os seguintes estudos: Ang et al. (82% vs. 57%, a 3 anos), Ang et al. (86% vs. 60%, a 3 anos), Gillison et al. (49% vs. 20%, a 5 anos), Posner et al. (82% vs. 35%, a 5 anos) e Rischin et al. (91% vs. 74%, a 2 anos). Nos estudos que avaliaram a SLP, os resultados também demonstraram valores superiores nos indivíduos HPV-positivos: Ang et al. (74% vs. 43%, a 3 anos), Ang et al. (73% vs. 50%, a 3 anos) e Gillison et al. (44% vs. 19%, a 5 anos). Valores superiores de CLR também foram verificados.³⁸

Um outro estudo retrospectivo sugere que as metástases à distância são menos frequentes em doentes com carcinoma de orofaringe HPV-positivos e ocorrem significativamente mais tarde após o término da QRT do que em doentes com HPV-negativos⁴³.

Dentro da população de carcinomas da orofaringe HPV-positivos, há fatores reconhecidos para pior prognóstico, designadamente histórico de uso de tabaco e linfadenopatia retroperitoneal^{14,44}.

Seguimento

O acompanhamento regular é uma parte essencial do cuidado dos doentes após tratamento, de forma a detetar uma possível recorrência da doença, não obstante do risco de recaída e segundo tumor primário ser inferior em doentes com carcinoma HPV-positivo.⁴³ Os doentes devem ser informados sobre possíveis sinais e sintomas de recorrência do tumor, incluindo rouquidão, dor, disfagia, sangramento e aumento dos gânglios linfáticos.

A NCCN recomenda seguimento igual para todos os tumores da cabeça e pescoço, incluindo observação a cada 1-3 meses no primeiro ano, 2-6 meses no segundo ano, 4-8 meses do terceiro ao quinto ano, e anualmente após o quinto ano. O exame clínico é combinado com estudos de imagem, particularmente TC com contraste, de acordo com os sintomas experienciados e com especial atenção para doentes fumadores. Deve ser vigiada a função tiroideia, se tiver ocorrido irradiação do pescoço. Adicionalmente, deve ser incluído no seguimento do doente a reabilitação da fala, audição, deglutição e ainda reabilitação nutricional. A patologia depressiva não deve ser descurada e deve ser dado encorajamento ao abandono do tabagismo e aconselhamento sobre o álcool.²⁰

Frakes, J. et al, apresentaram um estudo onde propõem um cronograma que diminui as visitas ao consultório em 47% nos primeiros cinco anos, quando comparado com as diretrizes atuais da NCCN. Os carcinomas HPV-positivos têm um baixo risco de recorrência da doença e toxicidade tardia, sendo que aproximadamente 64% dos eventos ocorrem nos primeiros 6 meses de acompanhamento. Estes dados sugerem que pode ser razoável reduzir o acompanhamento em doentes com doença HPV-positiva a cada 3 meses nos primeiros 6 meses, a cada 6 meses nos 2 anos seguintes e anualmente a partir de então para toda a vida.⁴⁵

Prevenção

Não existem métodos efetivos de *screening* para detecção precoce de carcinomas orofaríngeos. No entanto, para além da educação da população de forma a minimizar a probabilidade de transmissão sexual, existe um bom método de prevenção da infeção por HPV que é a vacinação. A *Advisory Committee on Immunization Practices* recomenda a vacina nonavalente contra o HPV (16/18/6/11/31/33/45/52/58) aos 11 ou 12 anos em todos os jovens, podendo esta ser iniciada dos 9 aos 26 anos.⁴⁶ Em Portugal, a vacina nonavalente é contemplada no PNV desde 2017, a ser administrada em duas doses (0 e 6 meses) em raparigas aos 10 anos. Se iniciada depois dos 15 anos, o esquema recomendado é de 3 doses (0, 2 e 6 meses)⁴⁷.

Esta vacina tem como indicações terapêuticas a prevenção de verrugas genitais, lesões pré-cancerosas anais, cervicais, vulvares e vaginais e neoplasias. Dados recentes sobre a eficácia da vacina contra o HPV em infeções orais têm sido promissores.⁴⁸ Hirth et al. mostraram que a prevalência de infeções pelos subtipos 6/11/16/18 entre adultos com idade entre 18 e 33 anos foi menor nos indivíduos vacinados comparados a não vacinados, independentemente do género⁴⁹. Simultaneamente, Chaturvedi et al., descreveram que a vacinação contra o HPV foi associada a uma redução de 88,2% na incidência de infeções orais por HPV-16/18/6/11 entre adultos jovens vacinados nos EUA.⁵⁰ Embora a vacinação contra o HPV tenha o potencial de reduzir as taxas de infeção por HPV oral, a vacinação nos EUA continua surpreendentemente baixa. Em 2016, apenas 56,0% e 65,1% dos jovens entre os 13 e 17 anos do sexo masculino e feminino, respetivamente, apresentavam cobertura com pelo menos 1 dose da vacina contra o HPV.²²

Conclusão

A prevalência dos carcinomas da orofaringe tem vindo a aumentar significativamente, apesar da diminuição dos fatores de risco típicos. Este aumento tem sido atribuído à infeção oral por HPV, sendo este vírus a causa para mais de 70% dos casos diagnosticados. Os comportamentos sexuais continuam a ser uma das principais causas de transmissão viral. Apesar deste tipo de carcinoma se manifestar mais frequentemente com doença locoregional avançada, apresenta um melhor prognóstico comparativamente ao carcinoma orofaríngeo HPV-negativo, ainda que a morbilidade associada à terapêutica continue a ser uma preocupação nestes doentes.

No futuro, é importante apostar na prevenção da doença através da vacinação, abrangendo todos os jovens nas faixas etárias recomendadas. É igualmente importante que os profissionais de saúde estejam mais atentos para esta condição, de modo a que o diagnóstico seja feito o mais precocemente possível.

O desenvolvimento clínico atual tem como objetivo a desintensificação das estratégias de tratamento, de forma a minimizar a toxicidade a longo prazo nestes doentes. Novas abordagens terapêuticas têm sido estudadas, como é o caso dos imunomoduladores, que podem melhorar significativamente a sobrevivência e qualidade de vida destes doentes. Ainda assim, serão necessários dados adicionais e um acompanhamento mais longo antes de ser possível alterar o padrão de abordagem para doentes HPV-positivos, sem comprometer o seu bom prognóstico.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Clínica Universitária de Otorrinolaringologia do Hospital Santa Maria, em especial ao Dr. Marco Simão e ao Professor Dr. Óscar Dias por terem aceite o tema que propus e desta forma me terem dado a oportunidade de trabalhar um tema tão atual e interessante, agradecendo ainda pela disponibilidade e conhecimentos transmitidos durante toda a sua elaboração.

A todos aqueles que de algum modo contribuíram para a realização deste trabalho, à família e amigos, expresso aqui o meu reconhecimento e gratidão pelo incentivo e por toda a ajuda prestada.

Bibliografia

- Centers for Disease Control and Prevention. HPV and men - fact sheet. 2015;46-47. doi:CS228547A
- Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2014;50(5):380-386. doi:10.1016/j.oraloncology.2013.12.019
- Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(29):3235-3242. doi:10.1200/JCO.2015.61.6995
- Martel C De, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to hpv. :1-22.
- Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009;45(4-5):309-316. doi:10.1016/j.oraloncology.2008.06.002
- Cancer Today. Estimated number of new cases in 2018. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&items=5&group. Published 2019.
- Vokes EE, Agrawal N, Seiwert TY. HPV-Associated Head and Neck Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(12):djv344. doi:10.1093/jnci/djv344
- Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(4):261-269. doi:10.1093/jnci/djn011
- Viens LJ, Henley SJ, Watson M, et al. Human Papillomavirus–Associated Cancers — United States, 2008–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(26):661-666. doi:10.15585/mmwr.mm6526a1
- Sturgis EM, Ang KK. The Epidemic of HPV-Associated Oropharyngeal Cancer Is Here: Is It Time to Change Our Treatment Paradigms? *J Natl Compr Cancer Netw.* 2011;9(6):665-673. doi:10.6004/jnccn.2011.0055
- Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011;29(32):4294-4301. doi:10.1200/JCO.2011.36.4596
- McQuillan G, Kruszon-Moran D, Markowitz LE, Unger ER, Paulose-Ram R. Prevalence of HPV in Adults Aged 18-69: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief.* 2017;(280):1-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28463105>.
- D'Souza G, McNeel TS, Fakhry C. Understanding personal risk of oropharyngeal cancer: risk-groups for oncogenic oral HPV infection and oropharyngeal cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(12):3065-3069. doi:10.1093/annonc/mdx535
- O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):440-451. doi:10.1016/S1470-2045(15)00560-4
- Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human papillomaviruses; Epithelial tropisms, and the development of neoplasia. *Viruses.* 2015;7(7):3863-3890. doi:10.3390/v7072802
- Taberna M, Mena M, Pavón MA, Alemany L, Gillison ML, Mesía R. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2386-2398. doi:10.1093/annonc/mdx304
- Coughlin AM, Qiu S, Underbrink MP. Management of human papillomavirus-related head and neck cancer. *Curr Probl Dermatology.* 2014;45:236-251. doi:10.1159/000356182
- Khalid MB, Ting P, Pai A, et al. Initial presentation of human papillomavirus-related head and neck cancer: A retrospective review. *Laryngoscope.* 2018;1-6. doi:10.1002/lary.27296
- Huang SH, Perez-Ordóñez B, Liu FF, et al. Atypical clinical behavior of p16-confirmed HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):276-283. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.08.031
- Pfister DG. Head and neck cancers - NCCN Guidelines® Version 1.2019 — March 6, 2019. 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
- Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18(7). doi:10.1007/s11864-017-0484-y
- Villa A, Hanna GJ. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *Curr Probl Cancer.* 2018;42(5):466-475. doi:10.1016/j.crrprobcancer.2018.06.005
- Corry J, Peters LJ, Rischin D. Impact of center size and experience on outcomes in head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(2):138-140. doi:10.1200/JCO.2014.58.2239
- Baliga S, Kabarriti R, Jiang J, et al. Utilization of Transoral Robotic Surgery (TORS) in patients with Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma and its impact on survival and use of chemotherapy. *Oral Oncol.* 2018;86(June):75-80. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.06.009
- Bradford CR, Worden FP. 14/06/12 Treatment of early (stage I and II) head and neck cancer: The oropharynx. 2012;1-10.
- Worden FP, Bradford CR, Brockstein BE, Brizel DM, Ross ME. Treatment of locoregionally advanced (stage III and IV) head and neck cancer: The oropharynx. *UpToDate.* 2014;(Ajcc 7):1-25.
- ClinicalTrials.gov. Transoral Surgery Followed By Low-Dose or Standard-Dose Radiation Therapy With or Without Chemotherapy in Treating Patients With HPV Positive Stage III-IVA Oropharyngeal Cancer. *Natl Libr Med.* 2013;4-7. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01898494>.
- Pignon JP, Maître A le, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009;92(1):4-14. doi:10.1016/j.radonc.2009.04.014
- Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-

- NC): A comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol.* 2011;100(1):33-40. doi:10.1016/j.radonc.2011.05.036
30. Rosenthal DI, Harari PM, Giralt J, et al. Association of Human Papillomavirus and p16 Status with Outcomes in the IMCL-9815 Phase III Registration Trial for Patients with Locoregionally Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated with Radiotherapy with or Without Cetuximab. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1300-1308. doi:10.1200/JCO.2015.62.5970
 31. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10166):51-60. doi:10.1016/S0140-6736(18)32752-1
 32. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: Long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):153-159. doi:10.1016/S1470-2045(10)70279-5
 33. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KSC, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S58-63. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.090
 34. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):127-136. doi:10.1016/S1470-2045(10)70290-4
 35. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(4):1110-1120. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.01.053
 36. Galloway T, Brockstein BE, Brizel DM, Deschler DG, Ross ME. Management and prevention of complications of head and neck cancer during initial treatment. *UpToDate.* 2019:15.
 37. Galloway T, Brizel DM, Brockstein BE, Deschler DG, Ross ME. Management of late complications of head and neck cancer and its treatment. *UpToDate.* 2019:16.
 38. A.O. N, T.J. S, K.A. A, et al. Management of oropharyngeal cancer in the HPV era. *Cancer Control.* 2016;23(3):197-207. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L611820136>.
 39. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet (London, England).* 2019;393(10166):40-50. doi:10.1016/S0140-6736(18)32779-X
 40. Marur S, Li S, Cmelak AJ, et al. E1308: Phase II Trial of Induction Chemotherapy Followed by Reduced-Dose Radiation and Weekly Cetuximab in Patients With HPV-Associated Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx- ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J Clin Oncol.* 2017;35(5):490-497. doi:10.1200/JCO.2016.68.3300
 41. Huang SH, O'Sullivan B, Waldron J. The Current State of Biological and Clinical Implications of Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2018;28(1):17-26. doi:10.1016/j.semradi.2017.08.007
 42. Seiwert TY, Burtneis B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):956-965. doi:10.1016/S1470-2045(16)30066-3
 43. Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(30):3365-3373. doi:10.1200/JCO.2014.55.1937
 44. Samuels SE, Vainshtein J, Spector ME, et al. Impact of retropharyngeal adenopathy on distant control and survival in HPV-related oropharyngeal cancer treated with chemoradiotherapy. *Radiother Oncol.* 2015;116(1):75-81. doi:10.1016/j.radonc.2015.06.006
 45. Frakes JM, Naghavi AO, Demetriou SK, et al. Determining optimal follow-up in the management of human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Cancer.* 2016;122(4):634-641. doi:10.1002/cncr.29782
 46. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination — Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(49):1405-1408. doi:10.15585/mmwr.mm6549a5
 47. George FHM. Programa Nacional de Vacinação 2017. *Norma Da Direção - Geral Da Saúde.* 2013;1(1):9. doi:10.1016/j.ajog.2008.08.049
 48. Dadar M, Chakraborty S, Dhama K, et al. Advances in designing and developing vaccines, drugs and therapeutic approaches to counter human papilloma virus. *Front Immunol.* 2018;9(NOV). doi:10.3389/fimmu.2018.02478
 49. Hirth JM, Chang M, Resto VA, Guo F, Berenson AB. Prevalence of oral human papillomavirus by vaccination status among young adults (18–30 years old). *Vaccine.* 2017;35(27):3446-3451. doi:10.1016/j.vaccine.2017.05.025
 50. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, et al. Effect of prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination on oral HPV infections among young adults in the United States. *J Clin Oncol.* 2018;36(3):262-267. doi:10.1200/JCO.2017.75.0141